

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1929

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Benoit VECSLER

Né le 1^{er} juin 1903 à Jassy (Roumanie)

RECHERCHES

SUR

L'ORIGINE PROTOZOAIRIENNE

DE LA

MALADIE RHUMATISMALE

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1929

218

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1929

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Benoît VECSLER

Né le 1^{er} juin 1903 à Jassy (Roumanie)

RECHERCHES

SUR

L'ORIGINE PROTOZOAIRIENNE

DE LA

MALADIE RHUMATISMALE

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1929

I. -- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique généra les	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	SICARD.
Pathologie chirurgicale	LECENE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	VILLARET.
Thérapeutique.	LOEPER.
Hygiène et Médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
	CARNOT.
Clinique médicale.	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILÉAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Professeur sans chaire.	BRANCA.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 ALAJOUANINE Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN . . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN . . Pathologie médicale.
 BINET . . . Physiologie.
 BLANCHETIERE . . Chimie biologique.
 BROcq . . . Pathologie chirurgicale.
 BRULÉ . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHIRAY . . } Pathologie médicale.
 CLERC . . . }
 DEBRÉ . . . Hygiène.
 DOGNON . . . Physique.
 DONZELOT . . Pathologie médicale.
 DUVOIR . . . Médecine légale.
 ECALLE . . . Obstétrique.
 FIESSINGER . Pathologie médicale.
 GARNIER . . Pathologie expérimentale.
 GATELLIER . Pathologie chirurgicale.
 HARVIER . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER Urologie.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL . . Pathologie médicale.
 JOYEUX . . . Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LARDENNOIS. Pathologie chirurgicale.
 LEMAITRE . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX . . . Anatomie pathologique.
 LEVY-SOLAL. Obstétrique.
 LHERMITTE . Pathologie mentale.
 LIAN . . . Pathologie médicale.
 MATHIEU . . Pathologie chirurgicale.
 MERCIER (Fernand) . . Pharmacologie.
 METZGER . . Obstétrique.
 MONDOR . . Pathologie chirurgicale.
 MOURE . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON . . . Histologie.
 OBERLING . . Anatomie pathologique.
 OLIVIER . . . Anatomie.
 PHILIBERT . Bactériologie.
 QUÉNU . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHET Fils . Physiologie.
 SÉZARY . . . Dermatologie et syphiligraphie.
 VALLERY-RA-
 DOT (Pasteur). Pathologie médicale.
 VAUDESCAL . Obstétrique.
 VELTER . . . Ophtalmologie.
 VERNE . . . Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET . . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT . . . Obstétrique.
 LEQUEUX . . . Obstétrique

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 REFTERER . . Histologie.
 ZIMMERN . . Physique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE . . .	} Clinique chirurgicale.	LERI	Clinique médicale.
AUVRAY . . .		MOCQUOT . . .	} Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . .		PROUST . . .	
LIGNEL-LAVASTINE . .	Clinique médicale.	SCHWARTZ . . .	
LE LORIER . .	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Education physique.
WEILL-HALLÉ	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions mises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur A. LEMIERRE

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine
Médecin de l'hôpital Bichat

*Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

A Monsieur le Professeur VINCENT

Professeur au Collège de France
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin Inspecteur Général de l'Armée

*Qui nous a aidé de ses conseils, en
signe de respectueux hommage.*

A Monsieur le Docteur ANDRÉ PHILIBERT

Professeur agrégé de Bactériologie
Chef des Travaux pratiques de Bactériologie
à la Faculté de Médecine de Paris

*Pour l'intérêt bienveillant, avec lequel
il a suivi nos recherches, et pour
les précieux conseils qu'il nous a
prodigués, notre reconnaissance.*

A Monsieur le Docteur PILOD

Professeur agrégé d'Hygiène à l'École d'application
du Service de Santé
Médecin Commandant Chef du 2^e Service de Fiévreux au Val-de-Grâce

*Avec nos sentiments de profonde
gratitude, pour l'amabilité avec la-
quelle il nous a ouvert son service,*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MM. les Professeurs : WIDAL (*in memoriam*).

LEJARS.

MARFAN.

JEANSELME.

GUILLAIN.

TEISSIER.

CLAUDE.

SEBILEAU.

TERRIEN.

LEGUEU.

M. le Professeur agrégé LE LORIER.

MM. les Docteurs : LAUBRY.

DUFOUR.

INTRODUCTION

Trois siècles d'observations cliniques et d'efforts ont conféré à la maladie rhumatismale son individualité (1), en l'isolant d'abord de la diathèse arthritique, en la différenciant ensuite des pseudo-rhumatismes infectieux. Son origine infectieuse et sa spécificité sont aujourd'hui des notions acquises.

« ...L'angine initiale, l'hyperthermie, l'état général, les complications à distance, l'endopéricardite, la pleurésie, l'albuminurie, toute l'allure clinique en un mot rapproche à un tel point le rhumatisme articulaire aigu des autres maladies infectieuses que, même en l'absence de la sanction bactériologique, la nature parasitaire de la polyarthrite fébrile doit être considérée aujourd'hui comme hors de conteste » (F. WIDAL et ET. MAY) (2).

« L'allure clinique de la maladie rhumatismale, l'abattement du malade, sa fièvre, l'aspect de sa langue, sa-

(1) F. BEZANÇON et M.-P. WEIL. — « La spécificité de la maladie rhumatismale » (*Annales de Médecine*, t. XIX n° 2, février 1926)

(2) F. WIDAL et ET. MAY, article *Rhumatisme articulaire aigu* (*Traité de Médecine*, GILBERT et CARNOT, 1924, p. 81).

burrable, parfois sèche, de ses urines, rares, sédimenteuses, parfois même albumineuses, tout plaide en faveur de son origine infectieuse » (F. BEZANÇON et M.-P. WEIL (1).

Sa nature infectieuse n'est que plus évidente quand on considère les aspects anatomo-pathologique et épidémiologique de la maladie.

Son tableau anatomo-pathologique est fait de lésions inflammatoires depuis les fugaces déterminations articulaires, pulmonaires et pleurales, jusqu'à l'endocardite, à la péricardite et à la myocardite, avec sa « lésion nodulaire spécifique » (2), le nodule d'ASCHOFF, qui traduit « une réaction inflammatoire d'un type spécial, développée autour de l'agent du rhumatisme articulaire aigu », d'après F. WIDAL et Et. MAY, qui « symbolise un mode défectueux de défense du tissu conjonctivo-vasculaire contre l'attaque du virus rhumatismal », d'après M. LETULLE, F. BEZANÇON et M.-P. WEIL.

L'étude épidémiologique de la maladie rhumatismale a ouvert la question de sa contagiosité et, partant, de la prophylaxie qui s'ensuivrait. G. ANDRIEU, dans sa thèse (3), reprend, à l'occasion d'une petite épidémie dans quatre villages voisins des HAUTES-PYRÉNÉES, les principaux documents épidémiologiques concernant la

(1) F. BEZANÇON et M.-P. WEIL. — (*loc. cit.*, p. 83).

(2) M. LETULLE, F. BEZANÇON et M.-P. WEIL. — « La lésion nodulaire spécifique de la myocardite rhumatismale » (*Ibid.*, p. 117-166).

(3) G. ANDRIEU. — « Le rhumatisme articulaire aigu, maladie contagieuse » (*Thèse de Toulouse*, 1926).

maladie rhumatismale. Il conclut à l'existence de petites poussées épidémiques, en dehors du rythme saisonnier cyclique de la maladie et à sa contagiosité. Selon lui, « la contagion peut expliquer aussi bien les épidémies que certains cas en apparence sporadiques : c'est une contagion directe, mais la puissance de contagiosité est « relativement faible » et nécessite un contact immédiat et prolongé. Elle est réalisée au mieux dans les épidémies de maison sous forme de contagion familiale ; elle se manifeste aussi dans les centres, les casernes, les collectivités par la contagion directe interhumaine. La transmission du rhumatisme se fait vraisemblablement par les sécrétions bucco-pharyngées (angine préarthropathique), soit au cours des poussées articulaires, soit longtemps après et cela tant que l'infection organique n'est pas éteinte ; il y a lieu, à cet égard, de rechercher de plus près quel serait le rôle des porteurs de germes convalescents, dont l'existence paraît s'affirmer en quelques épisodes. »

Mais, en ce qui concerne les modalités de la contagion, il n'est pas d'accord avec F. BEZANÇON et M.-P. WEIL (1), qui croient « qu'il n'est pas certain que ce soit au cours de la crise aiguë, que s'exerce la discrète contagiosité de la maladie rhumatismale... » D'après eux, « on peut se demander si cette contagiosité n'est pas moins directe, si elle ne s'exerce pas plus ou moins longtemps avant la crise paroxystique qui constitue l'attaque de rhumatisme articulaire aigu ».

(1) F. BEZANÇON et M.-P. WEIL (*loc. cit.*, p. 91).

Les théories bactériennes, spécifiques ou non spécifiques, de la maladie rhumatismale, formulées jusqu'à ce jour, n'ont pas donné des preuves suffisantes de leur bien-fondé ni sous leur aspect bactériologique et expérimental, ni sur le terrain clinique et thérapeutique de la maladie.

Une vue sur l'ensemble de toutes les recherches bactériologiques, faites tant aux autopsies que sur le vivant, tant dans les organes que dans le sang et le liquide articulaire, nous fait comprendre que le virus rhumatismal reste encore à trouver.

Devant ces faits, et avant de reléguer le virus rhumatismal dans le groupe des virus inconnus, il nous est permis à l'heure actuelle d'envisager sa nature sous l'angle d'une autre hypothèse. Cette hypothèse est la traduction sur le terrain pathogénique de quelques caractères particuliers de la maladie rhumatismale, qui conduisent à voir de grandes analogies entre celle-ci et des maladies dont les agents entrent dans le groupe des protozoaires (1).

Nous nous sommes donc demandé : la maladie rhumatismale ne serait-elle pas le fait d'un parasite semblable ?

(1) Dans la classification établie en 1912 par CL. DOBELL, celui-ci tend à ranger les spirochètoses dans le règne végétal.

Nous continuerons toutefois à les considérer comme se rapprochant plutôt des Protozoaires. Le fait que la médication arséno-benzénique, spécifique dans les spirochètoses et les trypanosomiasés, est efficace aussi dans la dysenterie amibienne et d'un certain effet dans le paludisme est un argument d'ordre pratique plaidant suffisamment en faveur de la proche parenté des agents de ces maladies.

C'est pour répondre à cette question, que nous avons établi les expérimentations, dont le compte-rendu fait l'objet du dernier chapitre de ce travail ; les premiers chapitres sont consacrés à l'étude des faits et des arguments, sur lesquels nous avons fondé nos recherches.

CHAPITRE PREMIER

VUE D'ENSEMBLE SUR L'HISTOIRE BACTÉRIENNE DE LA MALADIE RHUMATISMALE

Dès 1913, après avoir infirmé, par une critique serrée et basée sur des résultats expérimentaux, la spécificité du *diplostreptocoque* de TRIBOULET et COYON et celle du *bacille* d'ACHALME, CARRIEU (1) considérait comme close l'histoire bactérienne de la maladie rhumatismale.

Mais, si elle ne devait pas l'être encore, il n'est pas moins vrai que tous les agents bactériens, incriminés ultérieurement comme responsables de la maladie rhumatismale, ne nous ont avancés en rien dans la connaissance de la pathogénie de celle-ci et à l'heure actuelle encore « nous continuons à être dans la plus grande incertitude quant à son essence » (F. BEZANÇON et M.-P. WEIL).

Nous ne reprendrons pas ici l'histoire de tous ces

(1) F. M. CARRIEU — Contribution à l'étude pathogénique du rhumatisme articulaire aigu (*Thèse de Montpellier*, 1913)

germes, ni de toutes les recherches, qui leur ont assigné le rôle d'agents pathogènes du rhumatisme ou qui le leur ont refusé.

Qu'il s'agisse de germes isolés une seule fois et non-retrouvés depuis, comme le *bacille à bout carré* de DANIELOPOLU, le *myco bacille* de CHANTEMESSE, MATRUCHOT et GRIMBERT ou le *micrococcus arthriticus* de COHEN et DE COSTA ;

ou de germes dont l'existence dans le sang, le liquide articulaire et les organes des rhumatisants a été confirmée par plusieurs auteurs, comme les *streptocoques* décrits par POYNTON et PAINE, MOON et EDWARDS, ROSENOW, SINGER, etc..., et dernièrement par J. C. SMALL et expérimentés sur les animaux par BRACHT et WAECHTER, JACKSON, ROSENOW, THALHIMER et ROTSCILD ;

qu'il s'agisse d'une conception bactérienne remaniée, comme celle du *bacille d'ACHALME-entérocoque*, dont les applications vaccinothérapiques récentes relèvent vraisemblablement d'un mécanisme de choc ;

ou d'une conception qui ramène la maladie rhumatismale parmi les pseudo-rhumatismes, comme celle de SINGER, pour lequel la polyarthrite fébrile est « l'image pâlie de toute pyohémie » ;

nous nous bornerons à faire ressortir un fait, qui domine l'ensemble de toutes ces recherches et conceptions bactériologiques : c'est le nombre restreint des investigations ayant abouti à isoler du sang ou du liquide articulaire des rhumatisants un germe *quel qu'il soit*, en regard, non seulement des résultats négatifs publiés, mais aussi des innombrables hémocultures et

ensemencements, qui sont faits dans la pratique médicale et hospitalière de tous les jours et dont la négativité si constante a été, à juste titre, considérée comme un critère de diagnostic entre la maladie rhumatismale d'une part et les pseudo-rhumatismes infectieux et l'endocardite lente de l'autre.

De ce fait se trouvent justifiées les interprétations que la majorité des auteurs donne aux diverses bactéries incriminées comme agents de la maladie rhumatismale : germes provenant d'une faute de technique, s'il s'agissait de produits prélevés sur le vivant, germes ayant pénétré dans le sang dans la période agonique, s'il s'agissait de produits prélevés à l'autopsie. Des réserves ont été faites aussi sur la nature rhumatismale de nombre de cas, dans lesquels la culture du sang ou du liquide articulaire a révélé la présence de germes microbiens ; il est possible que le diagnostic, si difficile souvent entre la maladie rhumatismale et les pseudo-rhumatismes infectieux, ait permis des confusions, qui se sont traduites bactériologiquement par l'attribution à la première d'une bactérie responsable d'une arthrite infectieuse. Les bons effets du salicylate de soude dans ces cas n'excluent pas la possibilité de cette confusion, car nombre de pseudo-rhumatismes infectieux sont favorablement influencés par cette médication.

Mais comme, d'autre part, COYON (1), et après lui KERMORGANT, après s'être entourés de toutes les précautions

(1) COYON. — *L'Art Médical*, 28 février 1925.

de technique et d'asepsie, ont observé, à côté de certaines polyarthrites rhumatismales franches aiguës, dont l'hémoculture reste stérile, certaines autres, dont l'hémoculture révèle des germes microbiens, il est possible aussi que ces germes soient le fait d'une infection secondaire et qu'ils aient aussi un rôle dans le mécanisme pathogénique de la maladie rhumatismale à côté de son agent spécifique qui reste à découvrir.

G. ETIENNE (1) se demande si les nombreux agents microbiens, incriminés à l'origine de la maladie rhumatismale, ne seraient pas les vecteurs du virus rhumatismal, fixé sur eux, comme cela se passe, d'après VILLEMIN, pour les streptocoques et les Rickettsia dans la scarlatine.

Ceci nous entraîne à nous demander si l'endocardite lente, dont l'affinité pour le cœur rhumatismal est si troublante, ne procéderait pas d'une maladie rhumatismale accompagnée d'une telle infection secondaire, en l'espèce due au *streptococcus viridans*, qui, à la suite de circonstances secondes, deviendrait prépondérante. Mais les rapports entre la maladie rhumatismale et l'endocardite lente ne sont-ils vraiment qu'une question de degré de l'infection secondaire ? Ou bien celle-ci est un fait indépendant et l'affinité, qu'elle a pour le cœur rhumatismal s'explique simplement par le fait qu'elle y trouve un terrain favorable à son développement ?

La reproduction expérimentale de l'endocardite lente,

(1) G. ETIENNE. — « L'infection rhumatismale » (Comm. à la Soc. de Méd. de Nancy, février-mars 1929).

obtenue par VANNI (1) chez le lapin avec le *streptococcus viridans*, après inoculation préalable de sang de rhumatisant, c'est-à-dire dans des conditions semblables à celles que ce streptocoque trouve habituellement chez l'homme, prouve seulement qu'une infection rhumatismale préexistante est nécessaire au streptocoque de l'endocardite lente, mais ne permet pas de répondre à ces questions.

En attendant qu'elles soient résolues, la maladie rhumatismale et de l'endocardite lente doivent être considérées, d'après leur évolution clinique, comme deux maladies distinctes.

(1) V. VANNI. — Communication au Congrès italien de médecine, 24 octobre 1923. — « Ricerche sperimentali sulla endocardite maligna » (*Le malattie del cuore e dei vasi*, n° 10, 31 octobre 1923, p. 288-298).

CHAPITRE II

REVUE DES PROTOZOAIRES INCRIMINÉS JUSQU'A CE JOUR COMME AGENTS DE LA MALADIE RHUMATISMALE

En regard de la riche histoire bactérienne de la maladie rhumatismale, son histoire protozoairienne est courte.

Depuis longtemps déjà, le fait qu'il existe une médication spécifique de la maladie rhumatismale a incité à se demander si son agent « n'appartiendrait pas plutôt au groupe des protozoaires qu'à celui des bactéries » (1).

BOSC et son élève CARRIEU (2) sont partis d'un autre point de vue pour développer cette hypothèse.

L'examen microscopique du liquide articulaire de rhumatisants leur a révélé la présence d'inclusions

(1) F. WIDAL et ET. MAY, — *Loc. cit.*, p. 85.

(2) E. J. BOSC et CARRIEU, — *C. R. Soc. de Biologie*, 14 juin, 28 juin et 5 juillet 1913, — F. M. CARRIEU *loc. cit.*

intracellulaires, lesquelles libérées dans le liquide articulaire étaient très difficiles à colorer (en rose par Giemsa), mais étaient visibles à l'ultramicroscope et traversaient les filtres. En bouillon-testicule-cacheté-lanoline, ensemencé avec le liquide articulaire, ils ont constaté deux fois un trouble homogène, sans dépôt, et, à l'ultramicroscope, ces corpuscules scintillants en grand nombre ; ils les ont retrouvés après passage sur bougie BERKEFELD V. Il leur a paru y avoir en culture positive de ces corpuscules, car ils étaient plus nombreux dans ce milieu que dans le liquide articulaire ; des subcultures n'ont pas pu être obtenues.

L'absence d'un animal sensible à la maladie ne leur a pas permis d'affirmer la spécificité de ces corpuscules, mais leur identité avec ceux que le premier de ces auteurs a décrits dans la vaccine et la variole, leur passage à travers les filtres et les ressemblances des caractères symptomatiques (angine érythémateuse, arthrites séro-fibrineuses, phénomènes éruptifs, anémie, amaigrissement rapide, troubles cortico-bulbaires) et lésionnels (mononucléose avec myélocytose sanguine (1), lésions cérébrales) du rhumatisme avec ceux des infections à protozoaires constituent, pour ces auteurs, un ensemble suffisant pour faire admettre que ces corpus-

(1) F. BEZANÇON, M.-P. WEIL et CH.-O. GUILLAUMIN. — « Le sang des rhumatisants » (*Annales de Médecine* n° 2, février 1926, p. 204) ne confirment pas les caractères cytologiques du sang de rhumatisant signalés par BOSC et CARRIEU. D'après eux, la myélocytose est exceptionnelle et toujours discrète et, par contre, lors des crises aiguës de la maladie, il existe, le plus souvent, un certain degré de leucocytose, qui s'accompagne d'une augmentation du pourcentage des éléments polynucléés.

cules constituent le virus spécifique du rhumatisme et que l'infection rhumatismale doit prendre place dans le grand groupe des infections aiguës à protozoaires. En considérant les maladies à virus filtrant comme des maladies à protozoaires, les auteurs font rentrer dans ce groupe : la rougeole, la scarlatine, la variole, la clavelée, les oreillons, la rage, la poliomyélite aiguë, la chorée, les trypanosomiasés et la syphilis. « Les lésions, qui unissent la chorée et la poliomyélite, d'une part, et la chorée et le rhumatisme de l'autre, et également le rhumatisme aux maladies éruptives » situent le virus rhumatismal entre ceux de ces dernières et celui de la poliomyélite.

Le terrain, sur lequel Bosc et CARRIEU placent la maladie rhumatismale, nous semble bien fragile : il est vrai qu'il existe de nombreuses analogies entre le rhumatisme et les diverses maladies citées plus haut, mais le fait de considérer toutes ces maladies comme des infections à protozoaires et, partant, la conclusion que le rhumatisme est aussi une maladie à protozoaires, ne nous semble pas reposer sur des preuves bien nettes. La conclusion de Bosc et CARRIEU peut, tout au plus, signifier que le rhumatisme est une maladie à virus filtrant, si l'on veut considérer que les inclusions intracellulaires et les corpuscules du liquide articulaire des rhumatisants constituent bien le virus spécifique de la maladie. Mais, pour cela, il faudrait d'abord en acquérir la preuve par expérimentation sur un animal sensible à la maladie qui, d'après nous, doit être cherché parmi les singes anthropoïdes.

Le spirochète décrit par H. REITER (1) est considéré dans plusieurs ouvrages parmi les germes incriminés comme responsables de la maladie rhumatismale. Le malade, du sang duquel il a été isolé (par hémoculture en bouillon-ascite au sang), présentait les symptômes suivants : fièvre oscillant, pendant les treizes semaines de la maladie, entre 37° le matin et 39° le soir et accompagnée d'abondantes transpirations nocturnes ; phénomènes articulaires inflammatoires très prononcés et douloureux intéressant de nombreuses articulations ; cystite et conjonctivite purulentes (on n'a pas trouvé des gonocoques dans le pus) ; la rate, atteignant le rebord costal, était bien perceptible ; état général très grave, sans changement pendant toute la durée de la maladie ; pâleur très prononcée de la peau ; teneur du sang en hémoglobine : 60 à 70 %. On n'a prescrit au malade aucune préparation salicylée. L'Urotropine, de même que le Salvarsan, n'a montré aucune action sur l'évolution de l'infection.

Le spirochète, obtenu en culture pure, se laissait facilement coloré (Giemsa, Loeffler) et ressemblait, par ses caractères, au *spirochaeta pallida*. A l'ultramicroscope, il était doué de mouvements de rotation en vrille ; on en observait des formes longues de 7 à 10 tours de spirale et des courtes de 1 à 3 tours. Dans une culture vieille de 6 jours, on voyait des spirochètes présentant

(1) H. REITER. — « Über eine bisher unerkannte Spirochaeteninfektion (*Spirochaetosis arthritica*) » (*Deutsche medizinische Wochenschrift* n° 50, 14 décembre 1916, p. 1535).

sur leur corps des nodosités, desquelles partaient des spirochètes plus petits ; à côté de ces spirochètes, il y avait aussi des corpuscules isolés, un peu plus gros que les cocci, qui, à un plus fort grossissement, laissaient voir à leur intérieur des zones différenciées. Dans une culture vieille de 8 jours, les spirochètes étaient dégénérés. Des subcultures n'ont pas pu être obtenues. Ce spirochète n'était pas pathogène pour le cobaye, mais les souris, auxquelles il a été inoculé, ont succombé au bout d'environ 8 jours, dans une énorme transpiration. Le spirochète n'a pas pu être mis en évidence dans les organes des cobayes et des souris, sacrifiés ou ayant succombé à l'inoculation.

Ce cas, dans lequel REITER croit voir une affection nouvelle qu'il propose de nommer *Spirotochosis arthritica*, est vraisemblablement un pseudo-rhumatisme infectieux.

L'auteur conclut : « Il est probable qu'un nombre de cas semblables se sont montrés..... mais ils ne peuvent pas être reconnus comme une maladie suigeneris. D'autre part, il n'est pas exclu que le cas présent ait eu une évolution particulièrement sévère et que, d'habitude, des cas moins graves sont considérés comme étant des cas de rhumatisme articulaire aigu ».

B. RASCK (1), examinant à un fort grossissement des frottis de sang de rhumatisant, colorés par la méthode

(1) B. RASCK. — « *Spirochaeta sporogona rhumatismi* » (Kristiania, 1921, O. F. Arensen).

de Romanowsky, a observé des spirochètes extrêmement fins et très faiblement colorés. Ces spirochètes se trouvent surtout dans ou sur les globules rouges, mais ils sont aussi libres dans le plasma. Les formes longues ($3-5-6\mu$) sont beaucoup moins nombreuses que les formes courtes ($2-3\mu$) ; à côté des formes nettement spiralées (2 à 3 longs tours de spire), il y en a qui ressemblent aux lettres : *c*, *e*, *a*, *s* ou *z*, ou dont les ondulations, moins nettement visibles, apparaissent comme pointillées. Les spirochètes se développent, d'après l'auteur, à partir de spores, qui apparaissent comme des points violets sombres, variant de la limite de la visibilité à $1/3$ et $1/2\mu$. De beaucoup de ces corpuscules partent des projections très fines, souvent légèrement courbes, dont la longueur varie de l'à peine-visible à 2 ou 3μ , et l'épaisseur de $1/6$ à $1/5\mu$. Les plus petits spirochètes portent très souvent à une extrémité un semblable corpuscule ; on trouve aussi des spirochètes ayant un point plus petit à l'autre extrémité ; d'autres finissent en un étroit crochet où en une boucle.

L'auteur a trouvé le même tableau microscopique dans l'érythème polymorphe et dans l'érythème noueux et a vu aussi ces spirochètes, mais en plus petit nombre, chez des personnes qui ont eu il y a longtemps ces maladies ou des crises de rhumatisme articulaire aigu et même chez des personnes en parfaite santé.

RASCK conclut que « ce spirochète est la cause des maladies rhumatismales aiguës et chroniques ».

Nous avons employé la même méthode de coloration que RASCK, non seulement pour les frottis de sang frais

de nos malades, mais aussi, comme on verra plus loin, pour l'examen des frottis de sang et de liquide péricardique des lapins inoculés avec le sang de ces malades, de même que pour celui des milieuxensemencés avec ces produits : à aucun de ces examens, nous n'avons observé les spirochètes décrits par Rasck.

CHAPITRE III

ARGUMENTS EN FAVEUR DE LA NATURE PROTOZOAIRIENNE DE LA MALADIE RHUMATISMALE

« La maladie rhumatismale n'est pas une affection aiguë à récidives, mais une maladie chronique à poussées. La cardiopathie en est la localisation capitale, les poussées fluxionnaires des séreuses articulaires ou autres n'ayant que la valeur d'épisodes aigus auxquels, malgré leur signification, on ne saurait réduire le processus rhumatismal ». Telle est dans son essence la conception du professeur F. BEZANÇON et M.-P. WEIL sur la maladie rhumatismale (1).

Ils situent la crise articulaire aiguë entre les manifestations articulaires protéiniques (maladie du sérum) et les accidents d'hypersensibilité (dont le phénomène de Koch peut servir d'exemple) : en ce dernier cas, elle serait due à une localisation accidentelle, — à l'oc-

(1) F. BEZANÇON et M.-P. WEIL, — *Loc cit.*, p. 92

casion du surmenage, du froid, d'un traumatisme..., — du virus rhumatismal sur les articulations. L'ignorance de la nature de ce dernier ne permet pas de prendre position entre ces deux explications de la crise articulaire rhumatismale.

J. RIEUX (1), à propos d'une étude sur *le rhumatisme articulaire aigu et les cardiopathies valvulaires dans le milieu militaire*, tout en admettant que le virus rhumatismal est capable de persister longtemps dans l'organisme qu'il l'a touché et de revenir à la virulence sous des influences secondes, combat la thèse de F. BEZANÇON et M.-P. WEIL. Selon lui, « la maladie rhumatismale n'est nécessairement ni une maladie chronique (c'est-à-dire dans tous les cas), ni encore moins une cardiopathie chronique à poussées successives ».

L'explication de cette opinion réside dans le fait que, dans le milieu militaire, le traitement salicylé est très précoce, extrêmement intensif et prolongé. (Les malades, sur le sang desquels ont porté nos expérimentations, étaient traités dans le service du Pr PILOD, à l'Hôpital militaire du Val-de-Grâce, pour des formes moyennes de rhumatisme, avec des doses journalières de 20 gr. de salicylate, dès le début du traitement. Cette dose, qui est courante dans le service du Pr PILOD, est souvent dépassée dans les cas plus graves, pour atteindre 24, 26 et 28 gr. Dans la pratique civile de telles quantités sont exceptionnelles).

Nous croyons qu'il est plus vraisemblable de considé-

(1) J. RIEUX. — (*Arch. des mal. du cœur*, n° 1, janvier 1927).

rer que la rareté des récidives et des atteintes cardiaques de la maladie rhumatismale en milieu militaire sont les conséquences de la médication salicylée intensive et bien conduite, que d'attribuer à cette médication un rôle moindre que celui qu'elle mérite, en la considérant seulement comme le remède des crises articulaires *aiguës*.

Un traitement d'attaque, comme celui employé dans les hôpitaux militaires, surprend l'atteinte cardiaque encore en voie de constitution et la guérit avant qu'elle ait eu le temps de se révéler par des signes cliniquement appréciables. Ainsi donc, nous considérons que la conception du P^r BEZANÇON et M.-P. WEIL ne se trouve nullement infirmée par les statistiques produites par J. RIEUX. Et ceci d'autant plus, que, dans le service du P^r PILOD, nous avons vu les cardiopathies rhumatismales apparaître presque toujours chez les malades envoyés par des formations sanitaires, où on avait commencé leur traitement par des doses de 6 ou 8 gr. de salicylate, que nous jugeons insuffisantes.

*
* *

Du fait de sa chronicité, la maladie rhumatismale a des points communs avec la tuberculose, d'une part, avec la syphilis et le paludisme, de l'autre.

Ce qui, d'après le P^r BEZANÇON et M. P. WEIL, rapproche la maladie rhumatismale de la tuberculose, ce sont justement ce qu'ils considèrent comme secondaires dans le tableau de la maladie : les poussées fluxion-

naires des séreuses articulaires ou autres. Nous avons déjà vu qu'ils apparentent la crise articulaire aiguë au phénomène de Кочн ; ils poussent plus loin la comparaison en l'homologuant à la poussée évolutive tuberculeuse et à la pleurésie de même nature et font ressortir l'évolution identique de la péricardite tuberculeuse et de la péricardite rhumatismale.

Mais leurs analogies s'arrêtent ici : tuberculose et maladie rhumatismale ne se touchent que dans leurs détails ; en leur essence elles restent fondamentalement différentes. A leurs agents, les tissus réagissent différemment : les dissemblances entre le nodule d'ASCHOFF et la lésion nodulaire de la tuberculose du myocarde en sont une preuve. Le foyer inflammatoire tuberculeux « est centré par un amas caséeux fibrinoïde ou granuleux, de dimensions, en général, peu considérables, le plus ténu étant, en somme, la partie centrale de la cellule géante d'un follicule primitif. *La participation des cellules myocardiques au foyer inflammatoire est nulle, ou, mieux, indirecte et réduite au minimum. Les cellules fixes et les endothéliums vasculaires, en proliférant autour de l'îlot nodulaire à tendance fibro-caséreuse progressive, ne réalisent jamais un amas de cellules tuméfiées ou hyperplasiées rappelant, même de loin, le nodule nécrobiotique d'ASCHOFF* » (1).

Si la comparaison de la maladie rhumatismale avec la tuberculose ne joue qu'en tant qu'ayant trait à deux maladies chroniques parsemées de poussées aiguës,

(1) M. LETULLE, F. BEZANÇON et M.-P. WEIL, (*loc. cit.*, p. 152).

celle avec la syphilis et, en second lieu, avec le paludisme se poursuit sur le terrain anatomo-pathologique et surtout sur celui thérapeutique.

E. PICHON écrit dans sa thèse (1) : « La maladie de BOUILLAUD est une infestation générale continue qui ne saurait être mieux comparée qu'au paludisme ou à la syphilis ». Mais surtout à la syphilis, cette autre *grande pourvoyeuse des cardiopathies chroniques*.

Les lésions, que la maladie rhumatismale et la syphilis déterminent sur l'endocarde, se ressemblent tellement, que, bien souvent, en face d'une pièce d'autopsie, on ne peut pas préciser laquelle des deux est en cause et même l'examen microscopique reste parfois hésitant.

La même question — syphilis ou rhumatisme ? — se pose à propos des cardiopathies apparemment primitives, parmi lesquelles le rétrécissement mitral dit congénital (qui, d'après LAUBRY, manque constamment à la naissance et ne s'installe que progressivement, au cours de la deuxième enfance).

L'étude histo-pathologique de la myocardite rhumatismale et ses analogies avec la myocardite syphilitique subaiguë rendent encore plus vraisemblable la parenté de leurs agents. A quelques détails près, le cycle évolutif de la myocardite syphilitique subaiguë « est complet et superposable à celui de la myocardite rhumatismale ».

(1) E. PICHON. — « Le rhumatisme cardiaque évolutif et son traitement » (Thèse de Paris, 1924, Arnette, Editeur).

«... Si l'on choisit, sur une coupe appropriée, un petit foyer nodulaire, jeune encore et bien circonscrit, au milieu d'un faisceau myocardique ou sur son bord, on doit avouer que ce *nodule* de myocardite subaiguë, giganti-cellulaire et myoblastique, est, de tous points, comparable, dans ses grandes lignes, au nodule myocarditique rhumatismal. Dans un cas, comme dans l'autre, les lésions se sont installées en faisant appel aux hyperdiapédèses leucocytaires et aux œdèmes inflammatoires » (1). Dans un cas, comme dans l'autre, la myosite prend part à l'histogénèse du nodule : les cellules géantes musculaires entrent dans la constitution du nodule ou se trouvent libres autour de lui ; dans un cas, comme dans l'autre, la prolifération giganti-cellulaire des fibres musculaires est suivie de la ségrégation des éléments myoblastiques élaborés par la cellule géante et de la désintégration atrophique de tous ces éléments, aboutissant à la sclérose (d'abord molle, ensuite dure).

Regardant ces faits d'une façon plus générale, J. T. CLARKE (2) arrive à la conclusion que l'aspect prolifératif plutôt qu'exudatif des lésions produites par l'infection rhumatismale et la structure histologique des nodules d'ASCHOFF rappellent l'histopathologie de la syphilis, de la maladie de sommeil et du paludisme.

(1) M. LETULLE, BEZANÇON et M.-P. WEIL. — *Loc. cit.* p. 157.

(2) J. T. CLARKE. — « The Pathogenesis of Rheumatic Fever in its Climatological Relationship to a Possible Insect Carrier », (*Proceedings of the Royal Society of Medicine*, XXI, n° 6, avril 1928).

Mais les plus frappantes analogies entre la maladie rhumatismale et les infections dues aux protozoaires sont celles soulevées par sa médication spécifique.

Si, malgré toutes les critiques justifiées formulées contre les diverses bactéries incriminées comme responsables de la maladie rhumatismale, celle-ci était due à un de ces germes, la salicylothérapie serait le premier exemple de chimiothérapie spécifique dans une maladie bactérienne. Au contraire, si, un jour, on arrive à trouver le virus rhumatismal parmi les protozoaires, ce sera, en bonne partie, grâce à ce gros argument qu'est la spécificité de la médication salicylée.

Si l'action du salicylate de soude sur les déterminations articulaires de la maladie rhumatismale est indéniable, certains auteurs, considérant qu'il est sans action sur la cardiopathie rhumatismale et qu'il n'abrège pas la durée de la maladie, lui contestent toute spécificité.

Le salicylate de soude est la médication spécifique de la maladie rhumatismale et sa spécificité doit être comprise de la même façon que celle des arsénicaux dans la syphilis et les trypanosomiasés, celle de la quinine dans le paludisme et celle de l'émétine dans l'amibiase.

« S'il est permis de penser que, dans certaines conditions, une médication bactériologique est capable, jusqu'à un certain point tout au moins, de guérir une maladie infectieuse à une période avancée de son évolution, il n'en est plus de même lorsqu'il s'agit d'un médicament de nature chimique » (1).

(1) F. BEZANÇON et M.-P. WEILL. — « Le traitement du Rhumatisme Articulaires aigu » (*ibid.*, p. 230).

De même que les arsénobenzènes, capables de guérir la syphilis à sa période présérologique, ne procureront que le *blanchiment* à une période plus avancée de la maladie et seront incapables de modifier l'évolution d'un tabès ou d'une paralysie générale et souvent même d'une localisation tertiaire ;

de même que la quinine, qui prévient le paludisme et guérit ses accidents précoces, devient sans action sur la splénomégalie tardive, la cirrhose et l'aortite des paludéens ;

de même, le salicylate de soude, administré précocement, à forte dose et longtemps prolongé, sera capable de guérir une endocardite rhumatismale à son stade encore simplement congestif, avant qu'elle soit cliniquement appréciable, mais n'influencera pas de la même façon une cardiopathie, qu'un traitement tardif, discontinu ou insuffisant aura laissé se constituer. A cette période avancée de l'infection, — tout comme, dans une syphilis secondaire, l'arsénobenzol blanchira les accidents cutané-muqueux, sans stériliser toujours l'organisme, — le salicylate de soude *blanchira* les manifestations articulaires et arrêtera pour le moment le cours de la maladie, mais n'éteindra pas l'infection.

Le virus rhumatismal persistera dans les lésions cardiaques qu'il a produites et, à l'occasion de circonstances favorisantes, reviendra à la virulence et réalisera la poussée évolutive de la maladie, qui se révélera cliniquement, non seulement par la récurrence articulaire, mais aussi par le progrès de la cardiopathie.

S'il est certain que, dans les cas, où, en raison soit de

leur salicylorésistance, soit du traitement insuffisant, les crises articulaires successives répondent à des récidives, nous ne sommes pas sûrs de pouvoir dire autant des cas précocément et intensivement traités, où il est possible qu'une nouvelle crise rhumatismale soit le fait d'une réinfection. Mais l'ignorance du virus rhumatismal et l'absence d'un test de guérison ne nous permettent pas une opinion certaine à ce point de vue.

En tout cas, par lui-même, ce problème est significatif : posé pour l'infection rhumatismale, il a été déjà depuis longtemps discuté à propos de la syphilis.

Depuis 1890, quand HUDELO, dans un mémoire défendant la conception classique de RICORD et de FOURNIER, concluait : « Tout syphilitique, en cours de syphilis, se trouve, du fait même de l'infection, dont il est porteur, en état d'immunité absolue et il n'est ni réinoculable, ni réinfectable », les idées ont évolué. Si, d'une part, nous savons aujourd'hui qu'un syphilitique peut présenter des accidents de pseudo-réinfection, qui ne sont que des lésions évolutives de sa maladie (chancre redux, accident secondaire ayant toutes les apparences du chancre syphilitique, et syphilide tertiaire chancriforme, qui n'est autre chose qu'une gomme), il est, d'autre part, indiscutable qu'il existe des cas de *superinfection* et de *réinfection* (1).

La salicylothérapie de la maladie rhumatismale et

(1) Rapports de BERNARD, CARLE et M. PINARD au III^e Congrès de Dermat. et Syphil., Bruxelles, 1926 (in *Année médicale pratique*, 6^e année, 1927, p. 400).

l'arsénothérapie de la syphilis (de même que les médications spécifiques du paludisme et de l'amibiase) vont de pair jusque dans leurs échecs : la salicylorésistance de certaines déterminations articulaires de la maladie rhumatismale est en tous points comparable à l'arsénorésistance de certaines manifestations syphilitiques.

En comparant, en lignes générales, l'activité du salicylate de soude dans la maladie rhumatismale avec celle de l'arsénobenzol dans la syphilis, le premier apparaît, évidemment, d'une efficacité moindre. Mais cette infériorité du traitement antirhumatismal n'est-elle pas due à sa durée peut-être insuffisante et au fait qu'il est institué, d'une façon générale, seulement en vue de la crise aiguë et non dirigé, comme le traitement antisypilitique, contre l'infection elle-même ? Nous sommes tentés de croire qu'un traitement continué après l'extinction de la crise aiguë et conçu dans le même esprit que celui antisypilitique, apportera au salicylate de soude l'efficacité, que nous sommes en droit de lui demander.

Mais, même dans l'état actuel de la thérapie antirhumatismale, on devrait juger l'efficacité du salicylate de soude contre l'infection rhumatismale, non, comme certains auteurs le font, d'après son action momentanée sur la cardiopathie ou sur la durée de la crise articulaire aiguë, mais d'après son action sur l'évolution de la maladie (considérée sur une longue durée). Et, en l'absence d'un test, comme celui que nous possédons, pour la syphilis, dans les réactions sérologiques, l'action du salicylate de soude sur l'évolution de l'infection pourrait, peut-être, être déduite de statistiques portant sur

le nombre des récurrences succédant au traitement de la première crise et sur la distance qui les séparent. Il est vrai que ces récurrences dépendent aussi de circonstances favorables, mais celles-ci ne sauraient les provoquer en l'absence d'un certain degré de puissance de l'infection rhumatismale latente, qu'un traitement salicylé actif pourrait empêcher.

Devant ces grandes analogies entre la maladie rhumatismale d'une part et la syphilis et le paludisme de l'autre, que nous venons d'étudier, nous ne serions pas surpris si l'hypothèse d'un insecte vecteur du virus rhumatismal, soulevée par J. T. CLARKE (1), se trouvait confirmée. Cette hypothèse est fondée sur la distribution géographique de la maladie rhumatismale, qui correspond à celle de la puce du rat commun (*Ceratophyllus fasciatus*). CLARKE, pendant trente années de pratique médicale dans les régions tropicales (*Malay Peninsula*), n'eut parmi ses malades aucun qui soit atteint de maladie rhumatismale ou de chorée et ne trouva jamais aux autopsies des lésions mitrales. Le *Ceratophyllus fasciatus* ne vit pas dans ses régions, mais il est au contraire particulièrement fréquent dans les climats du Nord où sévit la maladie rhumatismale. De même, le cycle saisonnier de la maladie rhumatismale (maximum octobre-novembre, d'après CLARKE) coïncide, avec un léger décalage, avec celui de la puce du rat (maximum août-septembre); le minimum de deux cycles est en février-mars.

(1) J. F. CLARKE. — *Loc. cit.*

Les conditions d'humidité et de température nécessaires au *Ceratophyllus fasciatus* et à la pullulation des rats, expliquerait la prédominance du rhumatisme dans les milieux pauvres des villes et dans les habitations humides ou voisines des rivières. Le *Ceratophyllus fasciatus* se nourrit de sang humain mais, tout comme l'*anophèle* transmetteur du paludisme, il ne pique que certaines personnes: ce qui, d'après CLARKE, apporte l'explication de l'ainsi-nommée diathèse rhumatismale.

Mais les données apportées par CLARKE ne constituent qu'une hypothèse, qui, si séduisante soit-elle, demande, pour sa confirmation, de minutieuses études parasitologiques et épidémiologiques.

Ces dernières, surtout, nous paraissent d'ailleurs constituer un des chemins les plus sûrs, par lesquels nous puissions arriver à la connaissance du virus rhumatismal.

CHAPITRE IV

COMPTE-RENDU DE NOS RECHERCHES

Nous aurions voulu, avant d'entreprendre la recherche directe de l'agent causal de la maladie rhumatismale, commencer nos investigations par la reproduction de la maladie chez un animal sensible et qui fasse, autant que possible, un rhumatisme semblable à celui de l'homme, animal que nous espérons trouver parmi les singes anthropoïdes. Mais les grosses difficultés matérielles (nécessité de locaux spéciaux et d'un personnel ayant la pratique de l'élevage de ces animaux) auxquelles nous nous sommes heurtés, nous ont obligé de restreindre le cadre de nos expérimentations.

Celles-ci se sont trouvées limitées aussi par le fait que nous n'avons pu avoir à notre disposition, en raison probablement de la saison avancée, que deux malades. Nous ne considérons donc nos recherches que comme un commencement et nous nous proposons de les poursuivre, aussi par la recherche directe de l'agent causal de la maladie dans le sang et le liquide articu-

laire des rhumatisants, de même que par la reproduction de la maladie aux singes, dès que nous pourrions obvier aux difficultés, que nous avons rencontrées maintenant.

D'aucun de nos deux malades nous n'avons pu obtenir du liquide articulaire ; chez le premier, la ponction, trois fois répétée, de la synoviale articulaire du genou est restée blanche, chez le second nous ne l'avons pas essayée, en raison de l'inflammation articulaire minime qu'il présentait.

Nos recherches ont donc porté seulement sur leur sang (obtenu par ponction veineuse au pli du coude), dont nous avons fait deux parts : l'une, que nous avons employée à l'état frais, nous a servi à inoculer, au lit du malade, l'animal d'expérience (lapin) et à ense-mencer les milieux, dont nous parlerons plus loin ; l'autre, recueillie dans un ballon stérile, contenant une solution de citrate de soude à 10 % (5 cc. pour 50 cc. sang), nous a servi pour les mêmes opérations, faites, non plus au lit du malade, mais au laboratoire, 24 heures après, au plus tard. Entre temps, le sang citraté était gardé à l'étuve à 37°.

Pour *l'animal d'expérience*, faute de celui que nous aurions voulu, nous avons porté notre choix sur *le lapin* ; et ceci, pour les raisons suivantes :

1° Le lapin fait difficilement des arthrites et, si nous en avions obtenues, nous aurions eu un élément positif d'une certaine valeur.

2° De tous les animaux (chiens jeunes et adultes,

lapins, rats, souris), auxquels DE VECCHI (1) a inoculé du sang de rhumatisant (et aussi du sérum, du sérum filtré et le caillot sanguin, délayé dans de l'eau stérile), seuls les lapins (quatre, sur les cinq inoculés) ont présenté des lésions myocardiques analogues aux nodules d'ASCHOFF (infiltration cellulaire, au voisinage des petits vaisseaux sanguins, les éléments constituant ces foyers étant principalement des lymphocytes et des cellules munies d'un grand noyau vésiculaire, à réseau de chromatine, et de peu de protoplasma ; blocs amorphes, résultant d'une dégénération des fibres musculaires, par perte de leur tissu contractile et homogénéisation cellulaire ; plages de sclérose interstitielle). Il nous a semblé que les critiques, formulées contre ces formations nodulaires, n'ont pas tenu compte, dans l'interprétation des dissemblances de détail entre ces nodules et les nodules d'ASCHOFF humains, des raisons qui pourraient être la cause de ces dissemblances : réaction du myocarde du lapin au virus rhumatismal différente de celle du myocarde humain ; chez le lapin, infection récente et massive, donc lésions en conséquence (les lapins inoculés par DE VECCHI, sont morts ou ont été sacrifiés 6 à 17 jours après l'injection).

Les recherches de DE VECCHI ont été reprises avec les mêmes résultats par GENNARI (2) (injection aux lapins

(1) DE VECCHI. — « Sur la myocardite rhumatismale. Etude anatomopathologique et expérimentale » (*Arch. de Méd. expér. et d'anat. path.*, 1912, p. 352-420).

(2) C. GENNARI. — « Miocardite acuta e cronica », (*Tesi di Lib. Doc.*, Siena, 1914).

de sang de rhumatisant et de sérum de ce sang filtré à travers une bougie) et par VANNI (1) (inoculation intraveineuse de sang citraté de rhumatisant au lapin et au cobaye ; des 11 cas étudiés, 8 ont produit une myocardite expérimentale chez le lapin). Ce dernier auteur étudie aussi les lésions produites par le sang de rhumatisant sur : les vaisseaux, les séreuses (« véritable péricardite expérimentale »), les poumons, les articulations, le foie, la rate, les muscles et l'endocarde et rapporte des constatations intéressantes sur le trouble du rythme cardiaque chez les animaux inoculés, sur l'action des causes refroidissantes dans la production de l'endocardite et de la myocardite expérimentales et sur l'action spécifique du salicylate de soude sur ces mêmes lésions.

Après ces constatations, il conclut que le virus rhumatismal réside sûrement dans le sang des malades ; d'ailleurs ses recherches antérieures sur l'endocardite lente expérimentale, que nous avons rapportées, laissaient déjà entrevoir cette conclusion.

Pour l'ensemencement nous avons employé, d'une part le *sang frais*, d'autre part le *sang citraté*, pour parer aux inconvénients, que chacun d'eux présentait : nous craignons, pour le premier, qu'il ne prît, dans sa coagulation rapide, le virus rhumatismal, pour le second, que le citrate de soude ne modifiât les conditions du milieu ou la viabilité du virus.

(1) V. VANNI — « Ricerche sul Reumatismo Articolare Acuto », *Rivista Ospedaliera*, Roma, n° 2, 31 janvier 1924, p. 33-34).

Les milieux, que nous avons employés, sont les suivants :

1° Milieu de NOGUCHI liquide (1).

2° Milieu N. N. N. (formule CH. NICOLLE, 1908 (2)).

3° Milieu de BOECK et DRBOHLAV à base de gélose N. N. N. amidonnée à 2 % (3).

En recourant à ces milieux, nous n'avons pas eu l'intention de rechercher si le virus rhumatismal est un *spirochète*, un *trypanosome* ou une *amibe*, mais nous avons simplement voulu lui offrir les milieux de culture types des protozoaires.

Il n'est pas à notre connaissance que ces milieux aient été employés dans le même but que le nôtre (en raison, probablement, de leur existence assez récente). En effet, les milieux employés jusqu'ici pour la culture du sang ou du liquide articulaire des rhumatisants ont été ceux, dont on fait couramment usage dans la pratique de laboratoire. Par exemple, CARRIEU a employé comme milieux aérobies : le bouillon, le lait, l'agar et le sérum solidifié et comme milieux anaérobies : le bouillon en tube cacheté lanoline, le bouillon cacheté lanoline testicule et le lait en ballon cacheté lanoline ; DE VECCHI employait en aérobie et en anaérobiose : le bouillon peptonisé à divers degrés d'alcalinité, le lait, l'agar simple et l'agar glyciné.

(1) in A. PHILIBERT. — *Manuel de Bactériologie Médicale* (Masson éd., 1928), p. 408.

(2) in M. LANGERON. — *Précis de Microscopie* (Masson éd., 1925), p. 630.

(3) *Ibid*, p. 603.

Nos milieux ont été préparés dans le Laboratoire de Bactériologie de la Faculté de Médecine, d'après les formules suivantes :

1° *Milieu de NOGUCHI* (liquide). — Une partie de sérum de lapin pour trois parties de liquide de RINGER, auxquels on ajoute un fragment d'organe frais et qu'on recouvre d'huile de vaseline (nous avons employé des fragments de foie, de rein et de rate de lapin).

2° *Milieu N. N. N.* (solide). — On prépare le mélange, suivant sans neutraliser ni alcaliniser :

Eau ordinaire	900 gr.
Gélose	14 gr.
Sel marin	6 gr.

On répartit dans des tubes à essai, sur 3 à 4 centimètres de hauteur, et on stérilise à l'autoclave. On ajoute au contenu de chaque tube un tiers ou un quart de son volume de sang de lapin, prélevé par *ponction aseptique du cœur* ; la gélose doit être liquéfiée préalablement. Après l'adjonction du sang, les tubes sont roulés entre les mains, pour effectuer le mélange du sang et de la gélose. On incline les tubes et on les laisse ainsi pendant 12 heures à la température du laboratoire, de manière à assurer la solidification : on les met ensuite pendant 12 à 24 heures à l'étuve à 37° pour provoquer le dépôt de l'eau de condensation. On garde les tubes en observation pendant quelques jours et on élimine ceux qui présentent un développement microbien.

(Pour plus d'asepsie et pour faciliter la préparation de ce milieu, nous avons employé le sang défibriné et non le sang complet, comme TANABE le conseille) ;

3° *Milieu de BOECK et DRBOHLAV à base de gélose N. N. N. amidonnée*. — On ajoute 2 % d'amidon de riz à la gélose N. N. N., préparée, comme précédemment. On répartit dans des

tubes à essais sur 3 à 4 centimètres de hauteur, on stérilise à l'autoclave et on incline. Cette gélose est ensuite recouverte de *liquide ovomucoïde*. Pour préparer celui-ci, on verse aseptiquement un blanc d'œuf dans un grand ballon stérilisé garni de billes de verre. On agite, tout en versant par portions un litre de liquide de RINGER stérilisé. Lorsque le mélange est bien homogène on filtre à l'aide du vide, sur bougie BERKEFELD entourée d'un double manchon de verre, tout l'appareil étant préalablement stérilisé. Jusqu'à son emploi le filtrat est conservé à la glacière.

Le pH de ces milieux est sensiblement le même (autour de pH 7) et correspond donc au pH sanguin des rhumatisants (7, 37-7, 42) (1).

L'examen microscopique du sang des malades, du sang et du liquide des lapins inoculés, ainsi que celui des milieux ensemencés avec ces produits, a été fait à l'état frais et après les colorations suivantes : Bleu de méthylène, Gram, Fontana-Tribondeau, Pappenheim, Romanowsky.

*
* *

Observation I. — M. B..., Algérien, soldat, 23 ans, entre à l'hôpital militaire du Val-de-Grâce le 27 avril 1929. 17 mois de service militaire ; depuis 2 mois dans la Métropole. Aucun antécédents ; nie tout antécédent vénérien.

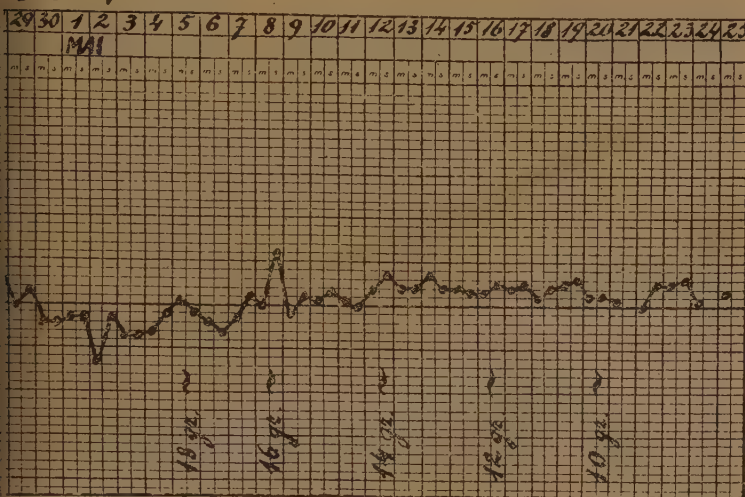
La maladie a débuté aux environs du 24 avril par douleurs dans les chevilles. A l'entrée, rhumatisme pauciarticulaire localisé au niveau du genou droit, qui est le siège d'une

(1) F. BEZANÇON, M.-P. WEIL et Ch.-O. GUILLAUMIN. — *Loc. cit.* p. 207.

xion assez volumineuse et aux chevilles ; genou gauche
douloureux. Au cœur : frottement systolique de la base.
température à 38°9.

Le 29 avril : sédation rapide des douleurs et disparition
l'inflammation articulaire sous l'influence du traitement

soldat, 23 ans



icilé (20 gr. par jour). La dose de salicylate de soude est
gressivement diminuée : le 3 mai : 18 gr. ; le 8 mai :
gr. ; le 12 mai : 14 gr. ; le 16 mai : 12 gr. ; le 20 mai :
gr.

Le 27 avril, jour de son entrée, avant toute prise de
icylate, nous prenons au malade environ 60 cc de
g, en trois prises successives. Avec la première
se, d'environ 30 cc., nous ensemençons immédiate-
nt : 5 tubes de Noguchi, 5 de N.N. N. et 5 de BOECK-

DRBOHLAV (environ 1 1/2-2 cc. de sang frais par tube). Pour cesensemencements nous avons adapté à la seringue une aiguille longue d'environ 12 cm., de façon que le sang puisse être directementensemencé, au contact du milieu.

La deuxième prise (environ 5 cc. sang frais) nous a servi à inoculer le lapin A. Nous avons injecté le sang dans la cuisse droite de l'animal, en poussant progressivement l'aiguille, de façon que l'injection soit successivement intradermique, sous-cutanée et intramusculaire.

La troisième prise (environ 25 cc.) a été recueillie dans un ballon stérile contenant la solution de citrate de soude à 10 %.

Après 24 heures de séjour à l'étuve à 37°, nous l'avons employée pour l'ensemencement de 12 tubes (4 de chaque milieu) et l'inoculation du lapin B. Nous avons inoculé à ce lapin un mélange de 3 cc. de ce sang citraté + 3 cc. d'une culture en bouillon de streptocoque, chauffée pendant 15 minutes à l'ébullition ; cette culture, vieille de 6 jours, étaitensemencée avec une souche très atténuée, gardée depuis longtemps au laboratoire. (Nous avons voulu rechercher chez ce lapin si l'expérience, que VAXNI a réalisée à propos de l'endocardite lente, était réversible, c'est-à-dire si les produits du streptocoque n'agissaient pas en favorisant l'infection rhumatismale, de même que celle-ci favorise l'endocardite lente. Avec le risque de modifier profondément les produits du streptocoque, nous avons préféré l'ébullition à la filtration, pour éviter une endocar-

dite lente accidentelle, qui aurait pu se produire si des formes filtrantes du microbe avaient traversé le filtre).

I. — Nous avons examiné, après coloration, des frottis du sang du malade : nous n'y avons trouvé aucune forme microbienne.

II. — *Examen des milieuxensemencés.*

a) *Milieuxensemencés avec le sang frais.* — Les milieux de NOGUCHI ont montré, dès la 24^e heure, à l'examen à l'état frais, des bâtonnets très fins, d'environ 4 à 5 μ de long, quelques-uns plus longs même (environ 10 μ), filamenteux ; ils étaient extrêmement mobiles et les formes filamenteuses présentaient aussi un léger mouvement d'ondulation. Ils ne prenaient pas le Gram. Toute notre provision de milieux de NOGUCHI s'est montrée contaminée par ce germe, qui, ensemencé sur les milieux usuels de diagnostic, avait tous les caractères du *B. subtilis* ; il en différait seulement par sa coloration.

Ce microbe de contamination provenait probablement des fragments d'organe frais, contenus dans le milieu, qui ne pouvaient pas être stérilisés.

Malgré la présence de ce germe, nous avons examiné chaque jour pendant une semaine les milieux de NOGUCHI ensemencés avec le sang du malade, après les diverses colorations citées, mais nous n'y avons trouvé aucun autre germe.

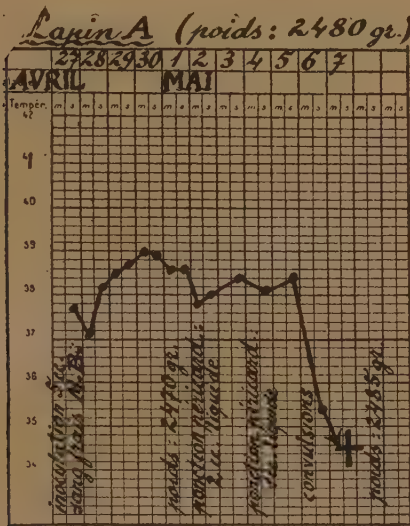
Les milieux N. N. N. et les milieux DE BÖCK se sont toujours montrés stériles.

b) *Milieur ensemencés avec du sang citraté.* — Mêmes résultats pour les trois milieux.

III. — a) *Lapin A.* — Inoculé le 27 avril, sa température monte progressivement et arrive à 39° le 30 avril ; le 2 mai elle est à 38°. Essayant de ponctionner son cœur pour une prise de sang, nous aspirons environ 2 cc. de liquide péricardique sérofibrineux, qui se coagule très rapidement ; aussi nous n'avons pas eu la possibilité de l'examiner et de l'ensemencer. Nous lui avons retiré ensuite 15 cc. de sang, avec lesquels nous avons ensemencé deux tubes de N. N. N., deux de Bœck et deux ballons de bouillon (environ 5 cc. de sang dans chaque), dont un sous couche d'huile de vaseline. Les milieux N. N. N. et de Bœck et le bouillon aérobie sont restés stériles à de multiples examens.

Dans le bouillon anaérobie, examiné à l'état frais à l'ultramicroscope, nous avons observé de fins filaments, ayant des mouvements ondoyants, et qui étaient presque toujours fixés par une de leurs extrémités à un globule rouge et parfois, par leurs deux extrémités, à deux globules différents. Ces filaments nous paraissaient être constitués par de la fibrine. Toutefois, comme nous ne les avons pas trouvés dans le bouillon aérobie ensemencé avec le même sang, nous avons cru devoir examiner plus attentivement le bouillon anaérobie. Nous avons examiné après les différentes colorations, une quarantaine de lames de cette culture, mais sur aucune d'elles nous n'avons retrouvé ces filaments. Sur deux de ces lames que nous avons trouvé des formes mi-

crobiennes que nous croyons devoir rapporter ici, bien que nous les interprétons comme des impuretés. Sur une coloration Fontana-Tribondeau nous avons trouvé dans un point de la lame un groupe de filaments de dimensions variables (environ 2 à 12 μ .) et de forme variable (rectiligne, en spirale, en crochet plus ou



moins ouvert); quelques-unes d'entre elles, surtout celles qui ressemblaient le plus à des spirochètes, présentaient un point visible à l'une de leurs extrémités. Ces formes se trouvaient non pas dans le plan de la coloration mais dans l'huile de cèdre, — il fallait, pour les mettre au point, quitter le plan de la préparation de plus d'un tour de vis micrométrique, — et donnaient l'impression

d'avoir été détachées de la préparation. Sur une coloration Pappenheim nous avons observé, sur toute la lame, cinq de ces filaments : ils y étaient plus fins, colorés en bleu pâle, longs d'environ 10 μ . et portaient à une extrémité un corpuscule ovalaire de coloration plus foncée que le reste.

Nous avons repris l'examen de cette culture après triple centrifugation (méthode de MARTIN et LEBŒUF), mais nous ne sommes pas arrivés à retrouver dans le culot ces formes spirochéliennes.

De même, nous avons réensemencé le bouillon anaérobie sur des nouveaux milieux de NOGUCHI, préparés, cette fois, avec du sérum de cheval de l'Institut Pasteur et sans fragments d'organe frais (1) : examens négatifs de toutes les colorations, même après triple centrifugation.

Le 4 mai, une nouvelle ponction péricardique du lapin nous a donné environ 1 cc. de liquide, que nous avons examiné à l'état frais et après coloration et que nous avonsensemencé en milieu de NOGUCHI ; nous n'y avons trouvé aucune forme microbienne, mais seulement de nombreuses *cellules épithéliales*, des *mononucléaires* (moyens) et quelques rares *polynucléaires*. Le milieu de NOGUCHI est resté stérile ; après triple centrifugation nous n'avons trouvé dans le culot que des cel-

(1) Nous avons préparé ce nouveau milieu de NOGUCHI sans fragments d'organes de la façon suivante : une partie de sérum de cheval et trois parties de liquide de RINGER, auxquels nous avons ajouté de l'extrait globulaire (X gouttes pour 10 cc. de milieu) et que nous avons recouverts d'huile de vaseline.

lules épithéliales et des moyens mononucléaires, mais aucun germe.

Le 6 mai, le lapin entre en hypothermie ; il a quelques mouvements convulsifs et traîne ses pattes postérieures ; il reste dans le même état jusqu'au lendemain, 11^e jour après l'inoculation, quand il succombe.

A l'autopsie : au point de l'inoculation, le tissu sous-cutané est très infiltré et œdématié ; l'infiltration et l'œdème s'étendent dans la région abdominale sur une grande surface ; la sérosité que l'œdème laisse sourde à la pression ne renferme, à l'examen microscopique, aucun germe microbien.

La cuisse droite est le siège d'un énorme hématome occupant presque toute la masse musculaire ; des frottis de cet hématome ne montrent aucune forme microbienne.

Le péritoine, les reins, les capsules surrénales ne montrent rien d'anormal.

Le foie apparaît très gros et congestionné, brun violacé ; à la coupe, quelques foyers hémorragiques, dont un sous-capsulaire.

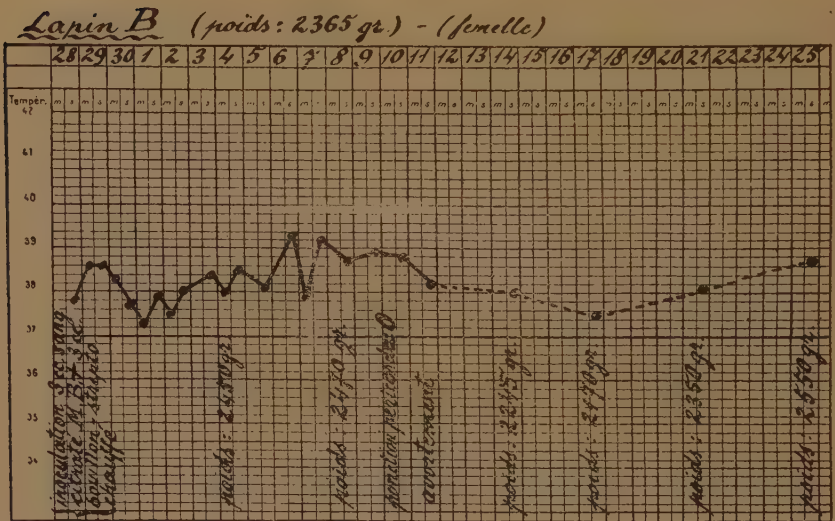
A l'ouverture du thorax, les poumons apparaissent normaux ; il ne paraît pas y avoir des foyers d'hépatisation.

Le péricarde apparaît distendu par les 4-5 cc. de liquide qu'il contient encore.

Le cœur, normal, laisse voir à la coupe un endocarde peut-être un peu dépoli ; aucune altération valvulaire. Le cœur est préparé pour être débité en coupes.

Quelques articulations ouvertes ne montrent rien d'anormal.

b) *Lapin B* (femelle). Inoculé le 28 avril avec un mélange de 3 cc. de sang citraté + 3 cc. d'une culture en bouillon de streptocoque, chauffée à l'ébullition pendant



15 minutes (injection intramusculaire). La courbe de la température atteint son point le plus haut (39°3) le 6 mai, c'est-à-dire une semaine après l'inoculation.

Le 10 mai nous cherchons à obtenir du liquide péricardique sans résultat. Nous ponctionnons le cœur : ensemencement de sang frais et citraté dans les milieux de NOGUCHI, N. N. N. et BOECK (4 tubes de chaque), qui restent stériles aux examens successifs. De même,

les frottis de ce sang et le culot obtenu après triple centrifugation se montrent stériles à l'examen microscopique.

Le 11 mai l'animal fait un avortement (6 petits) nous l'attribuons plutôt aux conditions défavorables de la vie au laboratoire qu'au fait de l'infection.

*
* *

Obs. II. — L. T., caporal, 39 ans, entre à l'hôpital du Val-de-Grâce le 1^{er} mai 1929. Antécédents : oreillons et rougeole dans l'enfance ; amygdalectomie ; en 1920, trois mois à l'hôpital de Colomb-Béchar pour asthénie et amaigrissement. Spécificité remontant à 1924 ; a subi 7 ou 8 séries d'injections (?) Congestion pulmonaire grave en novembre 1925, au Tonkin.

En 1926, au Tonkin, rhumatisme articulaire (les deux genoux et l'épaule droite, avec fébricule longtemps persistante) traité 5 mois à l'hôpital.

Début de la crise actuelle, il y a environ huit jours (pas d'angine prémonitoire), par douleurs discrètes au niveau des chevilles et fièvre.

A l'entrée, température à 39°. Rhumatisme pauciarticulaire : genou gauche et épaule gauche ; fluxion minime, pas de rougeur des téguments. Douleurs dans les articulations de l'index et du médius droits.

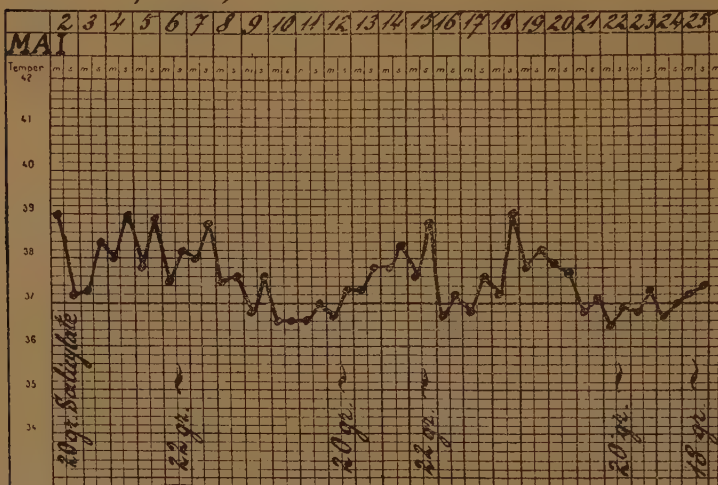
Au cœur : frottement péricardique discret, en arrière du sternum, au niveau du troisième espace intercostal.

B - W. et Hecht négatifs. Sérodiagnostic de la gonococcie (technique de Rubinstein et Gäuran) négatif.

Le malade reçoit, à partir du 2 mai, 20 gr. de salicylate par jour, mais la persistance de la fièvre fait augmenter la dose, qui est de 22 gr. le 6 mai. Le 12 mai, de nouveau

20 gr. Avec une nouvelle hausse de la température on revient, le 15, à 22 gr. Le 22 mai 20 gr., le 25, 18 gr.

L.T. caporal, 30 ans



Le 2 mai, avant toute administration de salicylate, trois prises de sang dans les mêmes conditions que pour le premier malade.

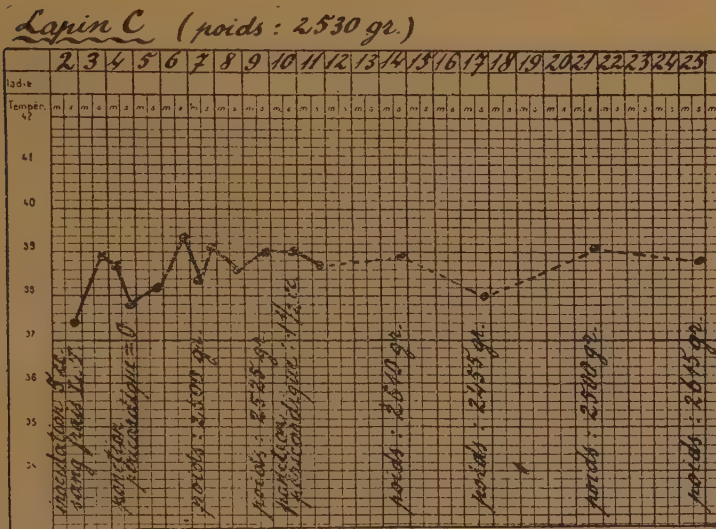
Ensemencement de : 5 tubes NOGUCHI, 5 tubes N. N. N. et 5 tubes DE BOECK, avec le sang frais et autant de tubes de chaque milieu avec du sang citraté. Inoculation de 3 cc. sang frais au lapin C.

I. — Examens à l'état frais et après coloration des frotis du sang du malade : négatifs.

II. — Les examens successifs, à l'état frais et après coloration, des milieux ensemencés avec du sang frais et

avec du sang citraté ne révèle aucune forme microbienne.

III. — *Lapin C.* — Inoculé le 2 mai avec 5 cc. de sang frais. Le 4 mai, ponction péricardique, restée blanche. Le maximum de la température est atteint le 6 mai (39°4). Le 10 mai, la ponction du péricarde amène environ 1 1/2 cc. liquide péricardique, qu'on examine à



l'état frais et après coloration et que l'on ensemence en milieu de NOGUCHI (3 tubes). L'examen direct du liquide montre une constitution cytologique identique à celle du liquide péricardique du lapin A : de très nombreuses cellules épithéliales, des mononucléaires et de très rares polynucléaires. Les trois tubes de NOGUCHI,

ensemencés avec ce liquide péricardique, sont restés stériles.

Avec le sang de ce lapin, obtenu par ponction du cœur, le même jour, nous avons ensemencé : 3 tubes de chaque milieu avec le sang frais et autant avec le sang citraté. Examens successifs à l'état frais et après coloration, négatifs. L'examen du culot, après triple centrifugation du sang, négatif.

*
* *

En somme, les résultats de nos recherches apparaissent : *négatifs*, en ce qui concerne les ensemencements (dans les trois milieux *types* pour la culture des protozoaires : NOGUCHI, N. N. N., BOECK-DRBOHLAV) du sang des malades, ainsi que du sang et du liquide péricardique des lapins inoculés ; *d'un certain intérêt*, en ce qui concerne l'inoculation de sang de rhumatisant au lapin.

Sur ce dernier point, nous compléterons nos recherches par :

— inoculation au lapin de sang frais de non-rhumatisant, pour contrôler si la péricardite, que nous avons obtenue chez les lapins A et B, n'était pas due simplement aux albumines contenues dans le sang humain ;

— sacrifice des lapins B et C, après les avoir gardés encore quelque temps en vie, pour que leurs lésions endocardiques, myocardiques (si elles existent) et péricardiques perdent leur caractère d'acuité ; comparaison de ces lésions avec celles que nous aurons

trouvées à l'examen histologique du cœur du lapin A ;
— ensemencement de fragments du myocarde de ces
deux lapins, dans les trois milieux que nous avons em-
ployés.

CONCLUSIONS

I. — Aucune des bactéries incriminées comme agents spécifiques ou non-spécifiques de l'infection rhumatismale n'a fait ses preuves.

II. — En raison des grandes analogies, que la maladie rhumatismale présente avec la syphilis et le paludisme et, en général, avec toutes les infections à protozoaires, le virus rhumatismal semble devoir être cherché parmi ces derniers.

III. — Les ensemencements de sang de rhumatisant (sur les milieux de NOGUCHI, N. N. N., BOECK-DRBOHLAV), que nous avons pratiqués dans ce but, sont restés stériles.

IV. — Chez deux lapins, inoculés avec du sang frais de rhumatisant, nous avons obtenu de la péricardite séro-fibrineuse; le liquide péricardique, retiré par ponction, de même que le sang des animaux inoculés, se sont montrés stériles à l'examen direct ainsi qu'après ensemencement.

Vu, le Doyen,
H. ROGER.

Vu, le Président de la thèse
LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris
CHARLÉTY.

1929 Saint-Amand (Cher). — Imprimerie A. CLERC.



